

**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**  
**MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**  
**SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I**  
**DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE**

**Sandra Lea Lucić**

**UTJECAJ RENIN-ANGIOTENSIN-  
ALDOSTERON SUSTAVA NA  
METABOLIZAM GLUKOZE KOD  
INCIDENTALOMA NADBUBREŽNE  
ŽLIJEZDE**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2019.**



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**

**MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**

**SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I  
DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE**

**Sandra Lea Lucić**

**UTJECAJ RENIN-ANGIOTENSIN-  
ALDOSTERON SUSTAVA NA  
METABOLIZAM GLUKOZE KOD  
INCIDENTALOMA NADBUBREŽNE  
ŽLIJEZDE**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2019.**

Rad je ostvaren pri Zavodu za endokrinologiju Klinike za internu medicinu u Kliničkom bolničkom centru Osijek.

Mentor rada: izv. prof. dr.sc. Ines Bilić-Ćurčić, dr. med.

Rad ima 24 stranice i 8 tablica.

## **ZAHVALA**

Zahvalila bih se prije svega svojoj mentorici, profesorici Ines Bilić-Ćurčić, koja je svojim stručnim savjetovanjem učinila ovaj rad mogućim i utrošila svoje slobodno vrijeme na pomoć u mom istraživanju.

Daljnje zahvale idu mojoj sestri i roditeljima koji su mi pružali podršku tijekom cijelog studiranja i svim prijateljima koji su svaki stresni dan učinili podnošljivijim.

Posebne zahvale profesorici Kralik na pomoći pri analiziranju statističkih podataka, profesoricama S. i J. Iličić na lektoriranju rada, Filipu na podršci i tome što je morao čuti riječ incidentalom mnogo više puta nego je ikad htio i Sari Matoši i Ivanu Jurkiću koji su pomogli odgovorom na svako moje pitanje i zahtjev koliko god naporni bili (zahtjevi, ne oni).

Sandra Lea

# SADRŽAJ

POPIS KRATICA .....	II
1. UVOD .....	1
1.1. Anatomija nadbubrežne žlijezde .....	1
1.2. Incidentalomi .....	1
1.3. Renin-angiotensin-aldosteron sustav .....	2
1.4. Metabolizam glukoze .....	3
1.4.1. Utjecaj RAAS na metabolizam glukoze .....	3
2. CILJEVI .....	5
3. MATERIJALI I METODE .....	6
3.1. Ustroj istraživanja .....	6
3.2. Materijali i metode .....	6
3.3. Statističke metode .....	6
4. REZULTATI .....	7
5. RASPRAVA .....	12
6. ZAKLJUČAK .....	15
7. SAŽETAK .....	16
8. SUMMARY .....	18
9. LITERATURA .....	20
10. ŽIVOTOPIS .....	24

## POPIS KRATICA

ACTH – adrenokortikotropni hormon

ARR – omjer aldosterona i reninske aktivnosti plazme (od eng. *aldosterone to renin ratio*)

GLP-1 – glukagon nalik protein – 1 (od eng. *glucagone like peptide*)

GUP – koncentracija glukoze u plazmi

HbA1c – hemoglobin A1c

HJ – hounsfieldova jedinica

RAAS – renin-angiotensin-aldosteron sustav

RAP – reninska aktivnost plazme

## 1. UVOD

### 1.1. Anatomija nadbubrežne žlijezde

Nadbubrežne žlijezde su parni organi smješteni na gornjim polovima oba bubrega. Trokutasta su oblika i prosječne težine oko 5 grama, a veličine 30x50x10 mm. Sastoje se od dva glavna dijela: srži koja proizvodi adrenalin, noradrenalin i dopamin, te kore koja proizvodi steroidne hormone (1). Srž i kora nemaju samo različitu funkciju, nego i različitu embriološku osnovu: kora nastaje od mezenhima, dok srž nastaje iz neuroektoderma (2). Kora je dalje anatomske i funkcionalno podijeljena na 3 dijela: *zona glomerulosa* – vanjska zona koja luči mineralokortikoide (aldosteron), *zona fasciculata* – srednja zona koja luči glukokortikoide (kortizol) i *zona reticularis* – unutarnja zona koja proizvodi androgene (3). Iako male masom, iznimno su dobro prokrvljene te primaju krv iz čak tri arterije: aorte, arterije phrenicae i renalne arterije (4).

### 1.2. Incidentalomi

Incidentalomi su klinički inaparentni, tumori nadbubrežne žlijezde, slučajno pronađeni tijekom medicinske obrade nekog stanja nepovezanog s bolesti nadbubrežne žlijezde. Svaka masa, slučajno pronađena slikovnom pretragom, veća od 1 cm, unutar nadbubrežne žlijezde, smatra se incidentalomom (5). Incidencija incidentaloma varira od 3 do 10 % u općoj populaciji, bez značajne razlike između spolova te se bilježi porast incidencije sukladno porasti dobi, (6) osim toga, incidencija je veća u bijelaca, pretilih, dijabetičara i hipertoničara (7). Po tipu tumora u većini se slučajeva radi o benignom adenomu (86 – 93 %), dok ostali entiteti podrazumijevaju: adrenokortikalni karcinom (0,8 – 3 %), feokromocitom (1,8 – 4,3 %), aldosteronom – tumor sekretorne prirode koji luči aldosteron (1,2 %) i metastaze (0 – 1,4 %) (8). Svakako se u kliničkoj obradi mora isključiti maligni potencijal i odrediti je li tumor sekretorne prirode jer i u odsustvu simptoma incidentalomi često luče, primjerice, manje razine kortizola uzrokujući subklinički Cushingov sindrom koji može povećati vaskularni rizik (6). Patogeneza incidentaloma nije u potpunosti razjašnjena. Povećanje njihove incidencije zajedno s dobi sugerira da bi oni mogli predstavljati rezultat starenja nadbubrežne žlijezde te fokalnu hiperplaziju kao odgovor na ishemiju (9). S druge strane, moguće je da hiperinzulinemija povezana s inzulinskom rezistencijom, koja je česta u osoba s incidentalomom, može pridonositi njihovom nastanku kroz mitotičku aktivnost koju inzulin ima na koru nadbubrežne žlijezde (10). Postoji i teorija da neregulirano lučenje većih



koncentracija ACTH (adrenokortikotropnog hormona), posebice kao odgovor na stres, potiču nodularnu nadbubrežnu hiperplaziju (11).

Terapijski pristup incidentalomu ovisi o veličini tumora i njegovoj prirodi. Ukoliko ne postoji endokrina aktivnost, preporučeno je kirurški uklanjati isključivo velike tumore (veće od 4-5 cm u promjeru) zbog njihovog mogućeg malignog potencijala, dok se manji tumori samo prate. Tumori sekretorne prirode uklanjaju se zbog svog utjecaja na hormonski status. Prije samog kirurškog uklanjanja moramo biti sigurni da je isključena mogućnost feokromocitoma zbog rizika od prijeoperativne ili postoperativne hipertenzivne krize (6).

### **1.3. Renin-angiotensin-aldosteron sustav**

Renin-angiotensin-aldosteron sustav (RAAS) igra ključnu ulogu u kontroli krvnog tlaka, perfuziji tkiva i kontroli unutarstaničnog i izvanstaničnog volumena tekućine (12). Kaskada djelovanja RAAS započinje otpuštanjem renina u bubrežima kao odgovor na nizak tlak. Renin sam po sebi nije vazoaktivna tvar, ali djeluje na otpuštanje angiotenzina I koji djeluje blago vazokonstriktorski, ali od kojeg nastaje angiotenzin II koji je iznimno jak vazokonstriktor. Osim vazokonstriktorskog učinka, angiotenzin II smanjuje i izlučivanje vode i soli u bubrežima te je osim toga jedan od najsnažnijih stimulatora lučenja aldosterona iz NŽ. Jedna od glavnih funkcija aldosterona je povećanje reapsorpcije natrija te se tako povećava volumen izvanstanične tekućine. Djelovanjem aldosterona dolazi do zadržavanja vode i povišenja tlaka. Osim toga, aldosteron povećava sekreciju kalija i potiče ulazak kalija u stanice. Suvišak aldosterona rezultira hipokalijemijom i slabošću mišića, dok manjak aldosterona rezultira hiperkalijemijom i toksičnim djelovanjem na srce (13).

RAP (reninska aktivnost plazme) nam je dobar pokazatelj funkcionalnosti RAAS-a. Osim toga, može nam potencijalno služiti kao biomarker i pretkazatelj kardiovaskularnog rizika te nam govoriti o osobinama hipertenzije u pacijenta. U pacijenata kojima je hipertenzija posljedica hiperaldosteronizma RAP je snižen, dok je u pacijenata s renovaskularnom hipertenzijom RAP i lučenje aldosterona povišeno (14).

ARR (omjer aldosterona i reninske aktivnosti plazme) je po smjernicama preporučeni test za dijagnozu poremećaja RAAS. Vrijednosti veće od 10 pobuđuju sumnju da se radi o autonomnoj sekreciji aldosterona, dok je ARR veći od 50 vjerojatno pokazatelj za primarni hiperaldosteronizam (15). Patološki (povišen) ARR nam je tek indikacija, a dijagnoza se postavlja dodatnim pretragama. Jedan od glavnih problema u uporabi ovog testa je u tome što, ovisno o literaturi, postoje razne referentne vrijednosti, a i ARR nikako nije zlatni standard u

raspoznavanju primarnog hiperaldosteronizma (glavnog uzroka liječive hipertenzije) od esencijalne hipertenzije (16,17). Nove zapadnjačke studije nam ukazuju na to da ARR vrijednosti imaju razne kvantitativne vrijednosti i ne mogu se iskazivati isključivo kao pozitivne ili negativne, odnosno patološke ili normalne. Analiziramo li detaljnije vrijednosti ARR, mogli bismo se mnogo ranije odlučiti za adrenalektomiju kao terapiju za pacijenta, štedeći tako vrijeme i resurse potrebne za potpunu dijagnozu (18).

#### **1.4. Metabolizam glukoze**

Sve hranjive tvari koje sadrže energiju, između ostalih i glukoza, mogu se u ljudskom organizmu oksidirati čime dolazi do oslobađanja velike količine energije. Glukoza je konačni oblik u kojemu se gotovo svi ugljikohidrati prenose do stanica, ali da bi se mogla koristiti, mora proći staničnu membranu. No, glukoza ne može lako difundirati, nego se prenosi olakšanom difuzijom ili aktivnim transportom u čemu sudjeluju razni hormoni i regulatorni sustavi (13).

Koncentracija glukoze u plazmi je balansirani omjer razine glukoze koja ulazi u krvotok i glukoze koja ulazi u stanice. Glukoza koja ulazi u cirkulaciju tamo dopijeva iz tri izvora: intestinalnom apsorpcijom, glukoneogenezom i glikogenolizom. Glukoregulatorni hormoni održavaju plazmatsku koncentraciju glukoze unutar vrlo uskog prozora. Glukagon nam je glavni hormon odgovoran za povišenje koncentracije glukoze u plazmi, dok nam je inzulin glavni hormon odgovoran za njeno snižavanje. U metabolizmu glukoze sudjeluju još i amilin, koji komplementira djelovanje inzulina smanjujući sekreciju glukagona i usporavajući pražnjenje želuca, te GLP-1 (glukagon nalik protein-1) koji stimulira o glukozi ovisno lučenje inzulina (19).

##### **1.4.1. Utjecaj RAAS na metabolizam glukoze**

Angiotenzin II i aldosteron na staničnoj razini induciraju inzulinsku rezistenciju povećavajući oksidativni stres i mijenjajući kaskadu inzulinskog signalnog puta što dovodi do smanjenog i nepravilnog transporta glukoze. Angiotenzin II također pridonosi oksidativnom stresu, upali i apoptozi  $\beta$ -stanica gušterače. Aldosteron uz to umanjuje glukozom stimulirano izlučivanje inzulina kroz mineralokortikoidni, o receptoru ovisni mehanizam koji utječe na smanjenje osjetljivosti na inzulin u adipocitima i skeletnim mišićima (20), ali i hipokalijemija koju uzrokuju povišene razine aldosterona smanjuje izlučivanje inzulina, što se očituje na način da dodavanjem kalija i ispravljanjem njegove bilance dolazi do porasta lučenja inzulina (21).

Ovakva saznanja govore u prilog tome da primarni i sekundarni hiperaldosteronizam direktno povećava rizik od nastanka diabetesa tip 2.

## 2. CILJEVI

Ciljevi su ovog rada bili sljedeći:

- u bolesnika s incidentalomom ispitati:
  - povezanost aldosterona i reninsku aktivnost plazme (RAP) s glukozom u plazmi natašte ovisno o normalnom ili patološkom omjeru aldosteron/RAP (ARR);
  - povezanost aldosterona i HbA1c u odnosu na normalni ili patološki omjer aldosteron/RAP (ARR);
  - karakteristike samog tumora;
  - povezanost incidentaloma s demografskim (dob, spol) i kliničkim obilježjima (hipertenzija, intolerancija na glukozu, dislipidemija).

### **3. MATERIJALI I METODE**

#### **3.1. Ustroj istraživanja**

Istraživanje je bilo presječnog tipa iz podataka povijesti bolesti.

#### **3.2. Materijali i metode**

U istraživanje su uključeni svi pacijenti koji su u razdoblju od 2016. do 2018. godine liječeni na Klinici za unutarnje bolesti KBC-a Osijek pod dijagnozom incidentaloma nadbubrežne žlijezde. Bolesnici su podijeljeni u dvije skupine: one s patološkim omjerom i one s urednim (kontrolna skupina) ARR. Uključni kriteriji bili su: bolesnici s incidentalomom nadbubrežne žlijezde, verificirani CT-om, neseekretorne prirode. Isključni su kriteriji bili sekretorna priroda incidentaloma te prethodni dijabetes u anamnezi.

Podatci su prikupljeni iz dostupne medicinske dokumentacije (povijesti bolesti ili otpusna pisma) Klinike za unutarnje bolesti KBC-a Osijek. Prikupljanje je dokumentacije obavljeno uz nadzor i dopuštenje mentora. Prikupljeni podaci upisani su u posebno izrađenu tablicu za prikupljanje podataka. Zabilježene su opće i fizičke značajke pacijenata uključujući: dob, spol i indeks tjelesne mase (BMI), klinička stanja i dijagnoze pacijenata uključujući: hipertenziju, dislipidemiju, intoleranciju glukoze, dijabetes i metabolički sindrom te dostupni laboratorijski nalazi pacijenata.

#### **3.3. Statističke metode**

Kategorijski podatci predstavljeni su apsolutnim i relativnim frekvencijama. Numerički su podatci opisani aritmetičkom sredinom i standardnom devijacijom u slučaju raspodjela koje slijede normalnu, a u ostalim slučajevima medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Razlike kategorijskih varijabli testirane su Hi-kvadrat testom, a po potrebi Fisherovim egzaktnim testom. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Shapiro-Wilk testom. Razlike normalno raspodijeljenih numeričkih varijabli između dviju nezavisnih skupina testirane su Studentovim t testom, a u slučaju odstupanja od normalne raspodjele Mann-Whitneyevim U testom. Povezanost normalno raspodijeljenih numeričkih varijabli ocijenjena je Pearsonovim koeficijentom korelacije  $r$ , a u slučaju odstupanja od normalne raspodjele Spearmanovim koeficijentom korelacije  $\rho$  ( $\rho$ ). Sve će P vrijednosti biti dvostrane. Razina značajnosti bit će postavljena na  $\alpha=0,05$ . Za statističku analizu bit će korišten statistički program MedCalc Statistical Software version 18.9 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <http://www.medcalc.org>; 2018)

## 4. REZULTATI

Istraživanje je provedeno na 94 pacijenta, od kojih je 39 (42 %) muškaraca i 55 (58 %) žena. Središnja vrijednost (medijan) dobi je 63 godine uz granice interkvartilnog raspona od 55 do 68 godina, uz raspon od 25 do 84 godine. S hipertenzijom su 72 (77 %) ispitanika, dislipidemiju ima njih 37 (39 %), dok je intolerancija na glukozu prisutna kod 7 (7 %) ispitanika. Najviše ispitanika koristi antihipertenzivnu terapiju (Tablica 1).

Tablica 1. Ispitanici u odnosu na bolesti i terapiju

	Broj (%) pacijenata
Hipertenzija	72 (77)
Intolerancija	7 (7)
Dislipidemija	37 (39)
Terapija	
Antihipertenzivima	72 (76,6)
Statinima	26 (27,7)
Antidijabeticima (uvedena pri obradi)	7 (7,4)

Kod 33 (35,1 %) pacijenata tvorba se nalazi lijevo, desno kod 31 (33 %) pacijenata, a bilateralno kod njih 30 (31,9 %), bez značajnih razlika u denzitetu te veličini tumora s obzirom na spol (Tablica 2).

Tablica 2. Denzitet i veličina tumora u odnosu na stranu i spol

	Medijan (interkvartilni raspon)			P*
	Muškarci	Žene	Ukupno	
Denzitet	9 (-6 do 13)	2 (-8 do 8,1)	5 (-6 do 10)	0,17
Veličina <sup>†</sup> Tm (mm)				
Samo lijevo	20 (14 – 25)	16 (13 – 18)	17 (14 – 23)	0,09
Samo desno	19 (16 – 28)	28 (21 – 37)	26 (17,5 – 32)	0,06
Bilateralno				
Lijevo	20 (16 – 31)	23 (19 – 31)	21,5 (17 – 30)	0,49
Desno	29 (16 – 35)	28 (17 – 35)	28 (16 – 35)	> 0,99

\*Mann Whitney U test; <sup>†</sup>Tm- tumor

Prema vrsti tumora, kod 74 (78,7 %) ispitanika je tvorba adenom, a kod ostalih 19 (21,3 %) ispitanika je tvorba otvorene etiologije.

Vrijednosti aldosterona se kreću od 1,62 ng/dl do 22,18 ng/dl, RAP-a od 0,01 do 50,3, te im je omjer od 0,20 do 587 (Tablica 3).

Tablica 3. Medijan vrijednosti aldosterona (ng/dl), RAP-a i omjera ARR

	Medijan (interkvartilni raspon)	Minimum – maksimum
Aldosteron ng/dl	8,35 (5,31 – 12,34)	1,62 – 22,18
RAP	0,64 (0,32 – 1,34)	0,01 – 50,30
Omjer ARR	12,82 (4,74 – 37,40)	0,20 – 587,0

Prema vrijednostima omjera ARR, 40 (42,6 %) ispitanika imaju vrijednost do 10, a njih 54 (57,4 %) vrijednost od 11 i više. Nema značajnih razlika u biokemijskim pokazateljima prema skupinama u odnosu na omjer ARR (Tablica 4).

Tablica 4. Vrijednosti biokemijskih pokazatelja u odnosu na vrijednosti omjera ARR

	Medijan (interkvartilni raspon) omjera ARR		p*
	do 10	11 i više	
Indeks tjelesne mase	29,5 (25,9 - 32,5)	30,1 (26,7 - 33,9)	0,49
GUP	5,5 (5,2 - 6,1)	5,5 (4,8 - 6,3)	0,67
HbA1c	5,9 (5,6 - 6,3)	5,9 (5,5 - 6,6)	0,96
Kalij	4,2 (4 - 4,5)	4,3 (4,1 - 4,6)	0,49
Kolesterol	5,3 (4,6 - 6,5)	5,5 (4,7 - 6,5)	0,61
Trigliceridi	1,4 (1 - 1,9)	1,6 (1,3 - 2)	0,35
†HDL	1,3 (1,1 - 1,7)	1,2 (1,1 - 1,5)	0,60
‡LDL	3,3 (2,6 - 4,1)	3,6 (2,9 - 4,2)	0,24
Kortizol	344 (270 - 470,3)	328 (249,1 - 449)	0,66
ACTH	4,8 (2,1 - 6,8)	2,6 (2 - 4,3)	0,15

\*Mann Whitney U test; †HDL- lipoprotein visoke gustoće; ‡LDL- lipoprotein niske gustoće

Prema vrijednostima indeksa tjelesne mase, 15 (16 %) ispitanika je normalne uhranjenosti, dok ih je 70 (74,5 %) s prekomjernom tjelesnom masom ili su pretili. Nema značajnih razlika u broju ispitanika u odnosu na hipertenziju, dislipidemiju ili uhranjenost prema tome imaju li omjer ARR do 10 ili 11 i više. Također, niti u vrijednostima GUP i lipidnog statusa nema značajnih razlika u broju ispitanika s obzirom na omjer ARR (Tablica 5).

Tablica 5. Raspodjela ispitanika u odnosu na prisutnost hipertenzije, dislipidemije i uhranjenosti, te prema referentnim intervalima lipidnog statusa i GUP u odnosu na omjer ARR

	Broj (%) ispitanika u odnosu na ARR			P*
	do 10	11 i više	Ukupno	
<b>Hipertenzija</b>	30 (75)	42 (77,8)	72 (76,6)	0,75
<b>Dislipidemija</b>	18 (45)	19 (35,2)	37 (39,4)	0,34
<b>Uhranjenost (<sup>†</sup>ITM)</b>				
normalna uhranjenost	6 (17)	9 (18)	15 (18)	0,84
prekomjerna <sup>‡</sup> TT i pretili	30 (83)	40 (82)	70 (82)	
<b>GUP</b>				
referentna vrijednost	28 (74)	38 (70)	66 (72)	0,73
povišene vrijednosti	10 (26)	16 (30)	26 (28)	
<b>Ukupni kolesterol</b>				
referentna vrijednost	12 (34)	12 (28)	24 (31)	0,54
povišene vrijednosti	23 (66)	31 (72)	54 (69)	
<b>Trigliceridi</b>				
referentna vrijednost	23 (68)	26 (60)	49 (64)	0,52
povišene vrijednosti	11 (32)	17 (40)	28 (36)	
<b><sup>§</sup>HDL</b>				
referentna vrijednost	12 (35)	19 (44)	31 (40)	0,43
povišene vrijednosti	22 (65)	24 (56)	46 (60)	
<b><sup>  </sup>LDL</b>				
referentna vrijednost	12 (35)	14 (33)	26 (34)	0,80
povišene vrijednosti	22 (65)	29 (67)	51 (66)	

\*Fisherov egzakti test; <sup>†</sup>ITM- indeks tjelesne mase; <sup>‡</sup>TT- tjelesna težina; <sup>§</sup>HDL- lipoprotein visoke gustoće; <sup>||</sup>LDL- lipoprotein niske gustoće

Ukoliko ispitanike podijelimo na tri skupine prema tome kolike su im vrijednosti omjera ARR, 40 (42,6 %) ispitanika ima vrijednost omjera do 10, njih 29 (30,9 %) vrijednosti omjera od 11 do 30, dok ih 25 (26,6 %) ima vrijednost omjera od 31 i više. Nešto više hipertoničara ima vrijednosti omjera ARR 31 i više, no bez značajne razlike u odnosu na broj hipertoničara s nižim vrijednostima ARR.

Nema značajnih razlika u broju ispitanika u odnosu na hipertenziju, dislipidemiju ili uhranjenost prema tri skupine u odnosu na omjer ARR. Također, niti u vrijednostima GUP i lipidnog statusa nema značajnih razlika u broju ispitanika s obzirom na omjer ARR (Tablica 6).



Tablica 6. Vrijednosti indeksa tjelesne mase i biokemijskih pokazatelja u odnosu na vrijednosti omjera ARR (do 10, 11 do 30, 31 i više)

	Medijan (interkvartilni raspon) omjera ARR			P*
	do 10	11 - 30	31 i više	
Hipertenzija [n(%)]	30 (75)	20 (69)	22 (88)	0,25
Indeks tjelesne mase	29,5 (25,9 - 32,5)	30,7 (27,4 - 35,1)	29 (25 - 33)	0,50
GUP	5,5 (5,2 - 6,1)	5,3 (4,7 - 6,1)	5,7 (5 - 7)	0,25
HbA1c	5,9 (5,6 - 6,3)	5,8 (5,6 - 6,2)	6,4 (6 - 7)	0,68
Kalij	4,2 (4 - 4,5)	4,3 (4 - 4,6)	4,5 (4 - 5)	0,21
Kolesterol	5,3 (4,6 - 6,5)	5,5 (4,7 - 6,7)	5,6 (5 - 6)	0,88
Trigliceridi	1,4 (1 - 1,9)	1,5 (1,2 - 1,8)	1,8 (1 - 2)	0,39
<sup>†</sup> HDL	1,3 (1,1 - 1,7)	1,3 (1,1 - 1,6)	1,2 (1 - 1)	0,70
<sup>‡</sup> LDL	3,3 (2,6 - 4,1)	3,5 (2,8 - 4,3)	3,6 (3 - 4)	0,47
Kortizol	344 (270 - 470,3)	330,7 (238,5 - 468,7)	328 (267 - 392)	0,87
ACTH	4,8 (2,1 - 6,8)	2,5 (2 - 3,9)	2,8 (2 - 5)	0,30

\*Kruskal Wallis test; <sup>†</sup>HDL- lipoprotein visoke gustoće; <sup>‡</sup>LDL- lipoprotein niske gustoće

Spearmanovim koeficijentom korelacije ocijenili smo povezanost aldosterona i RAP s biokemijskim pokazateljima. Jedina značajna povezanost aldosterona je s vrijednostima kalija, što je aldosteron veći to su niže vrijednosti kalija i obratno (Spearmanov koeficijent korelacije  $\rho = -0,244$   $P = 0,02$ ). RAP je u značajnoj negativnoj vezi s kalijem, što je RAP veći to su niže vrijednosti kalija (Spearmanov koeficijent korelacije  $\rho = -0,229$   $P = 0,03$ ) (Tablica 7).

Tablica 7. Povezanost aldosterona i RAP s indeksom tjelesne mase, denzitetom i biokemijskim pokazateljima

	Spearmanov koeficijent korelacije Rho (P vrijednost)	
	Aldosteron (svi ispitanici)	RAP
Indeks tjelesne mase	0,124 (0,26)	0,024 (0,82)
Denzitet	-0,175 (0,46)	-0,232 (0,33)
GUP	0,149 (0,16)	0,012 (0,91)
HbA1c	-0,080 (0,69)	-0,045 (0,82)
Kalij	<b>-0,244 (0,02)</b>	<b>-0,229 (0,03)</b>
Kolesterol	-0,062 (0,59)	-0,109 (0,34)
Trigliceridi	-0,097 (0,40)	-0,119 (0,30)
*HDL	0,061 (0,60)	0,043 (0,71)
†LDL	-0,056 (0,63)	-0,178 (0,12)
Kortizol	0,186 (0,11)	0,148 (0,20)
ACTH	-0,002 (0,98)	0,116 (0,37)

\*HDL- lipoprotein visoke gustoće; †LDL- lipoprotein niske gustoće

Hipertoničari su značajno većeg indeksa tjelesne mase u odnosu na bolesnike bez hipertenzije (Mann Whitney U test, P = 0,001) (Tablica 8)

Tablica 8. Indeks tjelesne mase u odnosu na hipertenziju

	Medijan (interkvartilni raspon)		P*
	Bez hipertenzije	Hipertenzija	
Indeks tjelesne mase (kg/m <sup>2</sup> )	25,9 (22,9 – 29,1)	30,5 (27,4 – 33,7)	<b>0,001</b>

\*Mann Whitney U test

## 5. RASPRAVA

Od 94 obrađena pacijenta u ovom istraživanju, njih 54 (57,4 %) je imalo patološki ARR, dok je 40 (42,6 %) imalo uredne vrijednosti. Uspoređivanjem biokemijskih parametara u te dvije skupine nije se istaknulo ništa značajno tako da ovo izvješće nije pokazalo povezanost između patološkog ARR-a i GUP-a / HbA1c niti između povišene razine aldosterona i GUP-a / HbA1c. Američka studija (22) koja je istraživala vrlo slične parametre na svojih 3044 ispitanika koji su pripadali 4 etničkim skupinama došla je do rezultata da povišene razine aldosterona uzrokuju intoleranciju na glukozu te da ti pacijenti imaju povišen rizik od razvitka diabetesa tip 2. Pacijenti kod kojih je povezanost bila najznačajnija bili su „kineski“ amerikanci te afroamerikanci. Postoje mnogi mogući mehanizmi koji bi mogli objasniti ovakve rezultate, ali bi najvjerojatniji odgovor bio da se radi o razlikama u osjetljivosti na sol među rasama, te o generalnim razlikama u lučenju endogenog aldosterona gdje afroamerikanci u prosjeku pokazuju najniže vrijednosti aldosterona, (23,24) dok su kod kineza pronađeni hereditarni polimorfizmi CYP11B2 koji su povezani s povišenim razinama glukoze u plazmi natašte i razvitkom diabetesa tip 2 (25). Uz ove informacije možemo zaključiti da ovo istraživanje nije uspjelo dokazati povezanost ili zbog premalog broja ispitanika ili zbog toga što su svi ispitanici bijele rase, odnosno ne pripadaju u skupine za koje je povezanost karakteristična.

Analizirajući komorbiditete pacijenata dolazimo do zanimljivih zaključaka. 72 pacijenta (77 %) boluje od hipertenzije, 37 pacijenata od dislipidemije (39 %) te ih 7 (7 %) u anamnezi ima intoleranciju na glukozu. Osim toga, kod 7 pacijenata je tijekom endokrinološke obrade incidentaloma otkrivena šećerna bolest tip 2, 7 novootkrivenih šećernih bolesti u dvije godine samo iz jedne skupine bolesnika koji su igrom slučaja završili na endokrinološkoj obradi je podatak koji nam ukazuje da ili postoji određeni propust u ranom otkrivanju kroničnih bolesti ili da ipak postoji neka poveznica incidentaloma i diabetesa tip 2 koja bi se mogla istražiti na većem uzorku bolesnika.

Ukoliko pogledamo stalnu terapiju pacijenata, primijetit ćemo da 72/72 (100 %) pacijenata koji boluju od hipertenzije i piju antihipertenzivnu terapiju, dok samo 26/37 (70,3 %) pacijenata s dislipidemijom uzima statine.

Većina pacijenata u ovoj studiji je pretila (74,5 %), ali ne primjećujemo razliku u indeksu tjelesne mase ovisno o tome imaju li pacijenti patološki ili uredan ARR. Također ne

primjećujemo razliku ni u incidenciji hipertenzije s obzirom na patološki ili uredan ARR, ali su zato hipertoničari značajno većeg indeksa tjelesne mase u odnosu na bolesnike bez hipertenzije. Iz toga zaključujemo da, iako velik broj pacijenata s incidentalomom boluje od hipertenzije, ona je izglednije posljedica pretilosti nego samog tumora. Kada pretilost pacijenata iz ove studije usporedimo s pretilosti u Hrvatskoj koja iznosi 20,5 % u općoj populaciji, zaključujemo da pacijenti s incidentalomom imaju veći indeks tjelesne mase od prosječne osobe što bi se moglo objasniti većim komorbiditetima u ove populacije koji su stoga češće podvrgnuti slikovnim dijagnostičkim pretragama (26).

69 % pacijenata analiziranih ovom studijom ima povišen kolesterol, a 36 % povišene trigliceride. Iako se radi o pacijentima starije životne dobi, ovakve vrijednosti su iznadprosječno visoke. Još je nekoliko stranih studija pokazalo poveznicu između incidentaloma nadbubrežne žlijezde i povišenog kolesterola te je dokazan pad razina kolesterola nakon resekcije tumora, (27) ali su povišene razine češće povezane s bilateralnim tumorima, (28) dok u ovoj studiji nije bilo razlike u lipidogramu između pacijenata s jednostranim ili bilateralnim tumorom.

Ukoliko se usredotočimo na karakteristike samog tumora, uviđamo da se u većini slučajeva radi o adenomu (78,7 %), dok su ostalo tvorbe otvorene etiologije. Nema većih odstupanja u veličini tumora ovisno o strani na kojoj se nalazi ili spolu pacijenta. Ono što se da zaključiti je da nema ni ukupnog odstupanja u veličini tumora, odnosno svi su manji od 60 mm što je okvirna granica između dobroćudnih i zloćudnih tumora (15). Incidencija bilateralnih i jednostranih tumora u ovom istraživanju je približno jednaka i ne razlikuje se značajno po spolu što je diametralno suprotno od rezultata istraživanja u Italiji 2000 (29). gdje je pronađeno da se incidentalomi javljaju najčešće u desnoj nadbubrežnoj žlijezdi, a samo u 10-15 % bolesnika javljaju se bilateralno. Denzitet tumora također ne pokazuje značajne razlike između spolova, ali je ukupni medijan denziteta 5 HJ (hounsfieldova jedinica) te možemo povući paralelu s radom koji je dokazao da se kod incidentaloma niskog koeficijenta apsorpcije (<10 HJ) uvijek radi o dobroćudnom tumoru te da je specifičnost za isključenje dijagnoze karcinoma, metastaza ili feokromocitoma bila 100 % (30). Prospektivna istraživanja provedena na drugim klinikama (31,32) dokazala su da se karakteristike incidentaloma većinom drastično ne mijenjaju. Kod 3 % - 4 % tumora dolazi do smanjenja njihove veličine, a kod 5 % - 25 % do povećanja; kod otprilike 10 % pacijenata nefunkcionalni tumor s vremenom postane funkcionalan, ali to su većinom veći tumori (veći od 30mm).

Promatrajući biokemijske pokazatelje u odnosu na vrijednosti omjera ARR nisu utvrđene značajne razlike između pacijenata s urednim i pacijenata s patološkim ARR, ali usporedimo li biokemijske pokazatelje u korelaciji s razinom aldosterona i RAP-a primjećujemo značajan obrnuto proporcionalan pad razina kalija u oba slučaja. Što su vrijednosti aldosterona i RAP-a veće, razina kalija je niža (Spearmanov koeficijent korelacije  $Rho = -0,229$   $P = 0,02$  za aldosteron i  $Rho = -0,229$   $P = 0,03$  za RAP). Svako endogeno lučenje aldosterona koje će povisiti koncentraciju aldosterona uzrokovat će retenciju natrija, hipertenziju, kardiovaskularna mikroostećenja, povećanu ekskreciju kalija koja dovodi do raznih stupnjeva hipokalijemije, ali i supresiju plazmatskog renina (33). Ukoliko nam je poznato djelovanje aldosterona, ne čudi nas pad razina kalija njegovim povećanjem, ali koncentracija kalija u plazmi drugačije utječe na lučenje aldosterona i renina: hipokalijemija potaknut će lučenje renina, ali će inhibirati lučenje aldosterona i obrnuto. Primjećujemo da je redoslijed promjene koncentracija takav da lučenje aldosterona potakne ekskreciju kalija te dovede do smanjene koncentracije kalija u plazmi koja će tada potaknuti lučenje renina te dobivamo odgovor na biokemijsko stanje pacijenata u ovom istraživanju. Što je više aldosterona, manje je kalija, a uzročno posljedično veća je razina RAP-a, tako da oba obrnuto proporcionalno koreliraju s kalijem (34). Jedna od negativnih strana ovakvog djelovanja je činjenica da jedni od najpropisivanijih lijekova za hipertenziju, RAAS – inhibitori, pokazuju rizik od hiperkalijemije, iako razne kliničke studije ukazuju na to da je hiperkalijemija uz terapiju RAAS – inhibitorima neznatna i da pacijenti na toj terapiji dokazano nemaju povišen rizik od srčanog zatajenja (35).

Gotovo svi ispitanici u ovoj studiji imali su kao antihipertenzivnu terapiju ACE-inhibitore i blokatore angiotenzinskih receptora koji blokiraju kaskadu u nekom od koraka kada je potrebna količina renina već izlučena, tako da utječu na ARR na način da ga povećavaju (36). Dokazano je da farmakološka inhibicija RAAS doprinosi poništavanju efekata na metabolizam glukoze odnosno povećava osjetljivost na inzulin, a i endotelnu funkciju te smanjuje incidenciju razvika diabetesa tip 2 što je također moglo utjecati na konačni rezultat ovog ispitivanja iako je većina antihipertenziva ove skupine isključena iz terapije 3 tjedna prije izvođenja laboratorijskih pretraga.

## 6. ZAKLJUČAK

Na temelju rezultata provedenog istraživanja mogu se izvesti sljedeći zaključci:

- Nije dokazana povezanost između patološkog ARR i GUP-a/HbA1c niti između patološkog ARR i razina aldosterona.
- Incidentalomi su tumori koji se podjednako javljaju u obje nadbubrežne žlijezde i u podjednakom omjeru su unilateralni ili bilateralni.
- Većina bolesnika s incidentalomom boluje od hipertenzije i pretili su, ali niti hipertenzija niti pretilost ne ovise o ARR, odnosno prosječne vrijednosti se ne mijenjaju s obzirom imaju li bolesnici hiperaldosteronizam ili ne.
- Velik broj pacijenata s incidentalomom boluje od hiperkolesterolemije, ali nije dokazano da su razine kolesterola povezane s bilateralnošću tumora.
- Sve novotvorine pacijenata uključenih u studiju su benigne, a karakteristike njihovih novotvorina potvrđuju teorije iz dosadašnje literature: benigne novotvorine nadbubrežne žlijezde su tumori do 60 mm u promjeru, niskog koeficijenta apsorpcije (<10HJ).
- Razine aldosterona i RAP-a obrnuto proporcionalno koreliraju s razinama kalija, aldosteron endogeno izlučen u bolesnika s incidentalomom uzrokuje neki spektar hipokalijemije.

## 7. SAŽETAK

**CILJ ISTRAŽIVANJA:** U bolesnika s incidentalomom utvrditi utjecaj renin-angiotensin-aldosteron sustava na metabolizam glukoze

**NACRT ISTRAŽIVANJA:** Presječno istraživanje iz povijesti bolesti.

**ISPITANICI I POSTUPCI:** U istraživanje su uključeni svi pacijenti koji su u razdoblju od 2016. do 2018. godine liječeni na Klinici za unutarnje bolesti KBC-a Osijek pod dijagnozom incidentaloma nadbubrežne žlijezde. Bolesnici su podijeljeni u dvije skupine: one s patološkim omjerom i one s urednim (kontrolna skupina) ARR. Uključni kriteriji bili su: bolesnici s incidentalomom nadbubrežne žlijezde, verificirani CT-om, neseekretorne prirode. Isključni kriteriji bili su sekretorna priroda incidentaloma, te prethodni dijabetes u anamnezi. Razina značajnosti bila je postavljena na  $\alpha=0,05$ . Za statističku analizu korišten je statistički program MedCalc Statistical Software version 18.9 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <http://www.medcalc.org>; 2018)

**REZULTATI:** Istraživanje je provedeno na 94 pacijenta, od kojih je 39 (42 %) muškaraca i 55 (58 %) žena. Patološki ARR imalo je 54 (57,4 %) pacijenata, dok je 40 (42,6 %) imalo uredan. Nije bilo razlika u biokemijskim pokazateljima i razini GUP-a i HbA1c ovisno o tome ima li bolesnik patološki ili uredan ARR, niti je utvrđena korelacija između razina GUP-a/HbA1c i razina aldosterona. Jedini biokemijski pokazatelj koji je pokazao značajnu korelaciju bio je kalij u obrnuto proporcionalnoj korelaciji s razinama aldosterona i RAP-a. Karakteristike tumora nisu pokazale značajne osobitosti, podjednaka je incidencija incidentaloma u oba spola i podjednaka je pojavnost u obje nadbubrežne žlijezde te se jednako često javljaju unilateralni i bilateralni tumori. S obzirom da razine aldosterona i RAP-a obrnuto proporcionalno koreliraju s razinama kalija, aldosteron endogeno izlučen u bolesnika s incidentalomom uzrokuje neki spektar hipokalijemije.

**ZAKLJUČAK:** Ovaj rad nije dokazao povezanost između ARR i razina GUP-a koja bi dokazala da RAAS ima utjecaj na metabolizam glukoze, ali je ukazao na patološki lipidogram, pretilost i hipertenziju velike većine pacijenata s incidentalomom. Ovom studijom zaključeno je i da više od pola pacijenata ima patološki ARR koja korelira s razinama kalija te se kod tih pacijenata bilježe niže vrijednosti kalija.

**Ključne riječi:** incidentalom; nadbubrežna žlijezda; metabolizam glukoze; renin-angiotensin-aldosteron sustav; omjer aldosterona i reninske aktivnosti; hipertenzija; hipokalijemija



## 8. SUMMARY

### **Influence of renin-angiotensin-aldosterone system on the glucose metabolism in patients with adrenal incidentaloma**

**OBJECTIVES:** Determining the impact of the renin-angiotensin-aldosterone system on glucose metabolism on patients with an adrenal gland incidentaloma.

**STUDY DESIGN:** Cross-sectional study.

**PATIENTS AND METHODS:** This study included all patients who were treated at the Clinical Hospital Center Osijek, Clinic for Internal Medicine, during the period from 2016 to 2018 under the diagnosis of adrenal incidentaloma. The patients were divided in two groups: one with high level of ARR and the other with normal ARR. The inclusion criteria were: patients with adrenal incidentaloma verified by CT and the non-secretory nature of the tumour. Exclusion criteria were the secretory nature of the incidentaloma and prior diabetes in the patients' history. The level of significance was set at  $\alpha = 0,05$ . For statistical analysis, the MedCalc Statistical Software version 18.9 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <http://www.medcalc.org>; 2018) was used.

**RESULTS:** The research included 94 patients, 39 male (42 %) and 55 female (58 %). 54 patients (57,4 %) had high level of ARR, while 40 (42,6 %) had normal level ARR. There was no significant difference between biochemical indicators and the level of plasma glucose or HbA1c depending on whether the patient has a high-level or normal ARR, nor was the correlation between the glucose levels or HbA1c with aldosterone levels established. The only biochemical indicator that showed significant correlation was potassium in inversely proportional correlation with aldosterone and RAP levels. There were no significant differences in tumour characteristics, the incidence of adrenal incidentalomas in both sexes was equal, as well as the occurrence in the left or right adrenal gland, while unilateral and bilateral tumours are equally frequent.

**CONCLUSION:** This study did not show the correlation between ARR and plasma glucose levels that would prove that RAAS has an impact on glucose metabolism. However, it did show that patients with adrenal incidentalomas have higher body mass index, hypertension more often, and high lipid levels. This study demonstrated that more than half of the patients

with adrenal incidentalomas have high-level ARR, which was in reverse correlation with potassium levels.

**Keywords:** incidentaloma; adrenal gland; glucose metabolism; renin-angiotensin-aldosterone system; aldosterone to renin ratio; hypercholesterolemia; hypokalemia

## 9. LITERATURA

1. Gabriel A. Suprarenal (Adrenal) Gland Anatomy: Overview, Gross Anatomy, Pathophysiologic Variants. Dostupno na adresi: <https://emedicine.medscape.com/article/1898785-overview>. Datum pristupa: 6.5.2019.
2. Balasubramanian SP. Investigation and management of adrenal disease. *Surg (United Kingdom)*. 2017;35(10):589–95.
3. Ritchie JE, Balasubramanian SP. Anatomy of the pituitary, thyroid, parathyroid and adrenal glands. *Surg (United Kingdom)*. 2014;32(10):499–503.
4. Ellis H. Anatomy of the thyroid, parathyroid and suprarenal (adrenal) glands. *Surg*. 2004;21(12):289–91.
5. Grumbach MM, Biller BMK, Braunstein GD, Campbell KK, Carney JA. NIH Conference Management of the Clinically Inapparent Adrenal Mass. *Ann Intern Med*. 2003;138:424–9.
6. Levy MJ, Gleeson H. Endocrine disease. In: Kumar P, Clark M, editors. *Kumar & Clark's clinical medicine*. 9th ed. Elsevier; 2017.
7. Barzon L, Sonino N, Fallo F, Palù G, Boscaro M. Prevalence and natural history of adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol*. 2003;149(4):273–85.
8. Young WF. The Incidentally Discovered Adrenal Mass. *N Engl J Med*. 2007;356(6):601–10.
9. Dobbie JW. Adrenocortical Nodular Hyperplasia: The Ageing Adrenal. *J Pathology*. 1969;99(1):1–18.
10. Pillion DJ, Arnold P, Yang M, Stockardz CR, Grizzle WE. Receptors for insulin and insulin-like growth factor-I in the human adrenal gland. *Biochem Biophysical Res Commun*. 1989;165(1):204–11.
11. Vassiliadi DA, Tzanela M, Tsalidis V, Margelou E, Tampourlou M, Mazarakis N, et al. Abnormal responsiveness to dexamethasone-suppressed CRH test in patients with bilateral adrenal incidentalomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(9):3478–85.

12. Atlas SA. The renin-angiotensin aldosterone system: pathophysiological role and pharmacologic inhibition. *J Manag Care Pharm.* 2007;13(8):9–20.
13. Guyton, Hall. *Medicinska Fiziologija*. 12th ed. 2012.
14. French D, Wu AHB. Cardiac Marker. In: Wild D, editor. *The Immunoassay Handbook*. 2013. p. 817–30.
15. Kaštelan D, Dusek T, Aganović I, Stern-Padovan R, Kuzmanić D, Kaštelan Ž, et al. Dijagnostika i liječenje incidentaloma nadbubrežne žlijezde: preporuke referentnog centra ministarstva zdravstva za bolesti nadbubrežne žlijezde. *Liječnički vjesnik*; Vol.132 No.3-4. 2010.
16. Li X, Goswami R, Yang S, Li Q. Aldosterone/direct renin concentration ratio as a screening test for primary aldosteronism: A meta-analysis. *JRAAS - J Renin-Angiotensin-Aldosterone Syst.* 2016;17(3).
17. Tiu SC, Choi CH, Shek CC, Ng YW, Chan FKW, Ng CM, et al. The use of aldosterone-renin ratio as a diagnostic test for primary hyperaldosteronism and its test characteristics under different conditions of blood sampling. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(1):72–8.
18. Maiolino G, Rossitto G, Bisogni V, Cesari M, Seccia TM, Plebani M, et al. Quantitative Value of Aldosterone-Renin Ratio for Detection of Aldosterone-Producing Adenoma: The Aldosterone-Renin Ratio for Primary Aldosteronism (AQUARR) Study. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(5).
19. Aronoff SL, Berkowitz K, Shreiner B. Glucose Metabolism and Regulation : Beyond Insulin and Glucagon. *Diabetes Spectrum.* 2004; 17(3): 183-190.
20. Luther J, Brown N. Renin-angiotensin-aldosterone system and glucose homeostasis. *Trends pharmacol Sci.* 2011;32(12):734–9.
21. Luther J. Effects of aldosterone on insulin sensitivity and secretion. *Steroids.* 2014;54–60.
22. Joseph JJ, Tcheugui JBE, Effoe VS, Hsueh WA, Allison MA, Golden SH. Renin-Angiotensin-Aldosterone System, Glucose Metabolism and Incident Type 2 Diabetes Mellitus: MESA. 2018;7(17)

23. P. SL, P. MS, F. WA. Heritability of Salt Sensitivity in Black Americans. *Hypertension*. 1996 Nov;28(5):854–8.
24. Rose G, Stamler J, Stamler R, Elliott P, Marmot M. Intersalt : an international study of electrolyte excretion and blood. *BMJ*. 1988; 297:319–28.
25. Tu W, Eckert GJ, Hannon TS, Liu H, Pratt LM, Wagner MA, et al. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Racial Differences in Sensitivity of Blood Pressure to Aldosterone. *Hypertension*. 2014;63:1212-1218.
26. Gallus S, Lugo A, Murisic B. Overweight and obesity in 16 European countries. *Eur J Nutr*. 2015;679–89.
27. Kalra S, Priya G. Lipocrinology – the relationship between lipids and endocrine function. *Drugs Context*. 2018 Jan;7:1–6.
28. Papierska L, Ćwikła J, Rabijewski M, Glinicki P, Otto M, Załuska AK. Bilateral adrenal incidentaloma with subclinical hypercortisolemia : indications for surgery. *Pol Arch Med Wewn*. 2014; 124:387–94.
29. Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, Osella G, Masini AM, Alì A, et al. A Survey on Adrenal Incidentaloma in Italy. 2000;85:637-44
30. Kraljević I. Klinička i hormonska obilježja incidentaloma nadbubrežne žlijezde. 2015.
31. MK B. Can adrenal incidentalomas be safely observed? In: Linos D, Van Heerden JA, editors. *Adrenal Glands: Diagnostic Aspects and Surgical Therapy*. Berlin: Springer; 1998. p. 520–6.
32. Barzon L, Scaroni C, Sonino N, Fallo F, Paoletta A, Boscaro M. Risk Factors and Long-Term Follow-Up of Adrenal Incidentalomas. 1999;84:520-26.
33. Vilela LAP, Almeida MQ. Diagnosis and management of primary aldosteronism. *Arch Endocrinol Metab*. 2017; 61(3):305–12.
34. Kotchen T. Effects of potassium on renin and aldosterone. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 1984;77:87–91.
35. Weir MR, Rolfe M. Potassium Homeostasis and Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors. *CJASN*. 2010; 5(3):531-548.

36. Katzung B, Masters S, Trevor A. Temeljna i klinička farmakologija. 2011. 181–183 p.

## 10. ŽIVOTOPIS

### OSOBNİ PODATCI

Ime i prezime: Sandra Lea Lucić

Adresa: Kralja Tomislava 9, Belišće

Mobitel: 0989525736

e-mail: sandra.lea.lucic@gmail.com

Datum rođenja: 18. kolovoza 1993.

Mjesto rođenja: Mannheim, Njemačka

### OBRAZOVANJE

2012. – 2019. Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet

2008. – 2012. Opća gimazija, Srednja škola Valpovo, Valpovo

2000. – 2008. Osnovna škola Ivana Kukuljevića, Belišće

### ZNANJA I VJEŠTINE

Strani jezici: engleski, njemački

Rad na računalu: Windows, MS Office, IBM SPSS Statistics, Internet

### OSTALO

2018. – 2019. član studentskog zbora medicinskog fakulteta u Osijeku te predsjednica odbora za kulturu